

This page Is Inserted by IFW Operations  
And is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
Please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2003012686 A**(43) Date of publication of application: **15.01.03**

(51) Int. Cl.

**C07H 17/02**  
**A61K 31/7056**  
**A61P 3/10**

(21) Application number: **2001200388**(22) Date of filing: **02.07.01**(71) Applicant: **KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD**

(72) Inventor: **SHIROKURA SHIRO**  
**ITO YASUHIKO**  
**KUSAKA HIROKO**  
**KUSAKA HIDEAKI**  
**TAKESHITA KENICHI**  
**MATSUMOTO YOSHIKO**  
**ABE MASAYUKI**  
**OTA YOSHIHISA**  
**NOMOTO YUJI**

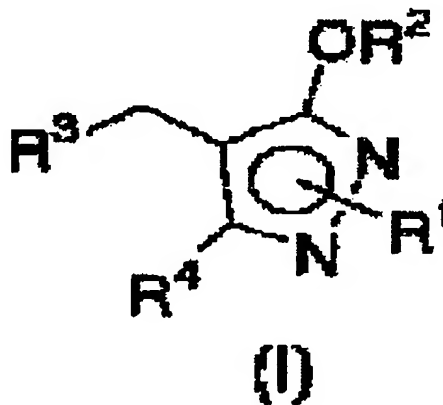
## (54) PYRAZOLE DERIVATIVE

## (57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a pyrazole derivative useful as an agent for the prevention and/or treatment of diabetes or its pharmacologically permissible salt.

**SOLUTION:** The pyrazole derivative is expressed by general formula (I) [ $R^1$  is H, a substituted or unsubstituted lower alkyl or a substituted or unsubstituted lower alkoxy;  $R^4$  is a substituted or unsubstituted lower alkyl or a substituted or unsubstituted lower alkoxy;  $R^2$  is gluconopyranosyl group (the hydroxy group in the gluconopyranosyl group may be protected); and  $R^3$  is a substituted or unsubstituted aryl or a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclic group]. The invention further relates to a pharmacologically permissible salt of the derivative.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-12686

(P2003-12686A)

(43) 公開日 平成15年1月15日 (2003.1.15)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 H 17/02

C 0 7 H 17/02

4 C 0 5 7

A 6 1 K 31/7056

A 6 1 K 31/7056

4 C 0 8 6

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/10

審査請求 未請求 請求項の数21 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号

特願2001-200388 (P2001-200388)

(22) 出願日

平成13年7月2日 (2001.7.2)

(71) 出願人 000001029

協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72) 発明者 白倉 史郎

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵

工業株式会社医薬総合研究所内

(72) 発明者 伊藤 靖彦

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵

工業株式会社医薬総合研究所内

(72) 発明者 日下 浩子

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵

工業株式会社医薬総合研究所内

最終頁に続く

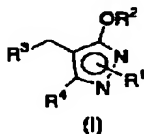
(54) 【発明の名称】 ピラゾール誘導体

(57) 【要約】

【課題】 本発明の目的は、糖尿病予防および／または治療剤として有用なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

【解決手段】 一般式 (I)

【化19】

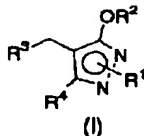


〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R<sup>4</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R<sup>2</sup>はグルコピラノシル基（グルコピラノシル基中の水酸基は保護されていてもよい）を表し、R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す〕で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

【特許請求の範囲】

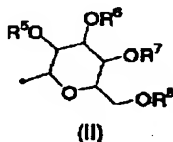
【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、または置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R<sup>4</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R<sup>2</sup>は一般式 (I I)

【化2】

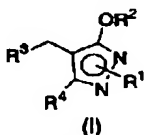


〔式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、同一または異なって水素原子または水酸基の保護基を表す〕を表し、

(i) R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のうち少なくとも1つが水酸基の保護基であるとき、ならびにR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子であり、かつR<sup>1</sup>が置換低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシであるとき、R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、(ii) R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子であり、かつR<sup>1</sup>が水素原子または低級アルキルであるとき、R<sup>3</sup>はパラ位置置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニルアリール、パラ位置置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルアリール、置換アリール（ただし、該置換アリールはパラ位の上に置換基を有することはない）または置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す〕で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

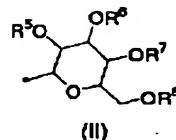
【請求項2】 一般式 (I)

【化3】



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、または置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R<sup>4</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R<sup>2</sup>は一般式 (I I)

【化4】

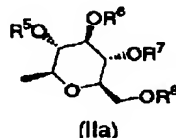


〔式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、同一または異なって水素原子または水酸基の保護基を表す〕を表し、

(i) R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のうち少なくとも1つが水酸基の保護基であるとき、ならびにR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子であり、かつR<sup>1</sup>が置換低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシであるとき、R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、(ii) R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子であり、かつR<sup>1</sup>が水素原子または低級アルキルであるとき、R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニルアリール、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す〕で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 一般式 (I I) が、一般式 (I I a)

【化5】



〔式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である〕である請求項1または2記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、水素原子である請求項1～3のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項5】 水酸基の保護基が、(i) アシル基であるか、または(ii) 2つの保護基が一緒になって-CQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (式中、nは0～6の整数を表し、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)、-PO(OH)-または-CO-を形成する請求項1～3のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項6】 水酸基の保護基がアシル基である請求項1～3のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項7】 (i) R<sup>5</sup>がアシル基であり、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子、(ii) R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が同一または異なってアシル基であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子、

(iii) R<sup>7</sup>がアシル基であり、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>8</sup>が水

素原子、または (iv)  $R^8$  がアシル基であり、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  が水素原子である請求項1～3のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項8】 アシル基が、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ低級アルカノイルまたは低級アルコキシ低級アルコキシカルボニルである請求項5～7のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項9】 2つの保護基が一緒になって  $-CQ^1Q^2(CH_2)_n-$  (式中、 $n$ 、 $Q^1$  および  $Q^2$  はそれぞれ前記と同義である)、 $-PO(OH)-$  または  $-COO-$  を形成する請求項1～3のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項10】  $R^7$  および  $R^8$  が、一緒になって  $-CQ^1Q^2(CH_2)_n-$  (式中、 $Q^1$  および  $Q^2$  はそれぞれ前記と同義である)、 $-PO(OH)-$  または  $-COO-$  を形成する請求項1～3のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項11】  $Q^1$  および  $Q^2$  が、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは低級アルコキシである請求項5、9または10に記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項12】  $R^3$  が置換もしくは非置換のアリールである請求項1～11のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項13】  $R^3$  が置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニルアリールまたは置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルアリールである請求項1～11のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項14】  $R^1$  が水素原子であり、 $R^4$  が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項1～13のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項15】  $R^4$  がトリフルオロメチルである請求項1～14のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項16】 請求項1～15のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項17】 請求項1～15のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病の治療剤。

【請求項18】 請求項1～15のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病の予防剤。

【請求項19】 請求項1～15のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病合併症の予防および/また

は治療剤。

【請求項20】 請求項1～15のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖降下剤。

【請求項21】 請求項1～15のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する  $Na^+$ -グルコース共輸送体 [ナトリウム-グルコース・コトランスポーター (SGLT)] 阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、血糖降下作用を有し糖尿病予防および/または治療剤として有用なピラゾール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 糖尿病は、インスリンの分泌不足またはその標的細胞側の感受性低下等に基づく糖代謝を中心とした代謝異常により高血糖をきたすことが大きな特徴である。また高血糖が長期間持続すると、血管障害を主要因として、腎症、網膜症、神経障害等、種々の臓器や神経に深刻な合併症が生じる。従って、糖尿病の治療では血糖値をコントロールして正常値に維持することが極めて重要であり、そのための手段が古くから研究されている。

【0003】 糖尿病のうち、発症が緩徐で生命維持に必ずしもインスリン治療を必要としない病型 (インスリン非依存性糖尿病: NIDDM) では、運動療法と薬物の組み合わせにより血糖値をコントロールすることができ、経口血糖降下剤の一種であるインスリン分泌促進剤が臨床で汎用されている。しかしながら、現在利用可能なインスリン分泌促進剤は、いずれも血糖値に非依存的にインスリン分泌を促進するため、用量を誤ると重篤な低血糖を引き起こす、あるいは十分に血糖値をコントロールできないという問題点があり、必ずしも満足できるものではない。

【0004】 一方、糖尿病の発症・進展に高血糖自身に関連するグルコース・トキシシティー・セオリー (Glucose Toxicity Theory) が提唱され、慢性的な高血糖がインスリン分泌能を低下させるとともにインスリン感受性をも低下させ、更なる血糖上昇を引き起こすことが報告された [ダイアベトロジー (Diabetologia)、第13巻、第610頁 (1990年) 等]。従って、高血糖を是正することにより、この悪循環を断ち切ることができれば糖尿病予防・治療が可能であるとされる。

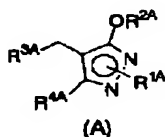
【0005】 その一つの手法として、余分な糖を直接尿糖として尿中に排泄させ血糖値を正常化することが考えられる。例えば、フロリジンは腸管および腎臓の絨毛膜のみに存在する  $Na^+$ -グルコース共輸送体 [ナトリウム-グルコース・コトランスポーター (SGLT)] を

阻害することにより腎臓での糖の再吸収を阻害し、糖の排泄を促進することにより血糖値を降下させることが出来る (SGLT阻害作用)。この作用に基づき、フロリジンを糖尿病動物に毎日皮下投与して高血糖を是正し、血糖値を長期間正常に保つことにより糖尿病動物の病態を改善し正常化できることが確認されている [ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスチゲーション (J. Clin. Invest.)、第79巻、第1510頁 (1987年)、同第80巻、第1037頁、(1987年)、同第87巻、第561頁 (1991年) 等]。しかしながら、フロリジンを経口投与した場合、加水分解反応によりフロリジンが不活化されたり、加水分解により生成するアグリコン部 (フロレチン) が促進拡散型糖輸送担体 (GLUT) の阻害作用という副作用を引き起こしたりすることが報告されている [ストローク (Stroke)、第14巻、第388頁 (1983年)]。

【0006】一方、特開平10-237089号に、SGLT阻害作用を有し、かつ、フロリジンに見られた加水分解反応による不活化や、GLUTの阻害作用という副作用を軽減した4'-低級アルキルプロピオフェノン誘導体が開示されている。また、米国特許5,183,825号、米国特許5,194,435号、米国特許5,264,451号、米国特許5,274,111号には、下記一般式 (A) で表される化合物が血糖降下作用を示すことが開示されている。

【0007】

【化6】



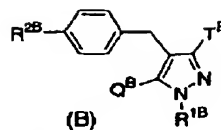
(式中、R<sup>1A</sup>は水素原子等を表し、R<sup>2A</sup>は水素原子または低級アルキルを表し、R<sup>3A</sup>はアリール等を表し、R<sup>4A</sup>は低級アルキル、パーフルオロメチルまたは低級アルコキシを表す)

なお、これら化合物の作用はSGLT阻害作用に基づくことがジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第39巻、第3920頁 (1996年) で報告されている。

【0008】また、WO01/16147には、下記一般式 (B) で表される化合物がSGLT阻害作用と血糖降下作用を示すことが開示されている。

【0009】

【化7】



(式中、R<sup>1B</sup>は水素原子等を表し、Q<sup>8</sup>およびT<sup>8</sup>はどちらか一方がβ-D-グルコピラノシルであり、他方が低級アルキルまたはハロ低級アルキルであり、R<sup>2B</sup>は水素原子、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルキルチオ等を表す)

【0010】

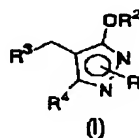
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、血糖降下作用を有し糖尿病予防および/または治療剤として有用なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、以下の(1)～(21)に関する。

(1)一般式 (I)

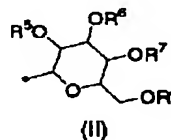
【化8】



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、または置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R<sup>4</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R<sup>2</sup>は一般式 (II)

【0012】

【化9】



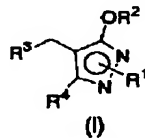
(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、同一または異なって水素原子または水酸基の保護基を表す) を表し、

(i) R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のうち少なくとも1つが水酸基の保護基であるとき、ならびにR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子であり、かつR<sup>1</sup>が置換低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシであるとき、R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、(ii) R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子であり、かつR<sup>1</sup>が水素原子または低級アルキルであるとき、R<sup>3</sup>はパラ置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニルアリール、パラ置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルアリ

ール、置換アリール（ただし、該置換アリールはパラ位  
のみに置換基を有することはない）または置換もしくは  
非置換の芳香族複素環基を表す]で表されるピラゾール  
誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【0013】(2)一般式(I)

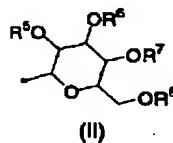
【化10】



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アル  
キル、または置換もしくは非置換の低級アルコキシを  
表し、R<sup>4</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは  
置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R<sup>2</sup>は一  
般式(II)

【0014】

【化11】

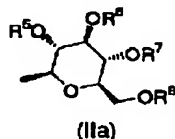


(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、同一または異なっ  
て水素原子または水酸基の保護基を表す)を表し、

(i) R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のうち少なくとも1つが  
水酸基の保護基であるとき、ならびにR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>お  
よびR<sup>8</sup>が水素原子であり、かつR<sup>1</sup>が置換低級アルキル  
または置換もしくは非置換の低級アルコキシであるとき、  
R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換も  
しくは非置換の芳香族複素環基を表し、(ii) R<sup>5</sup>、  
R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子であり、かつR<sup>1</sup>が水素原  
子または低級アルキルであるとき、R<sup>3</sup>は置換もしくは  
非置換の低級アルキルスルフィニルアリール、置換も  
しくは非置換の低級アルキルスルホニルアリールまたは置  
換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す]で表される  
ピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【0015】(3)一般式(II)が、一般式(IIa)

【化12】



【0016】(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞ  
れ前記と同義である)である上記(1)または(2)記  
載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される

塩。

(4) R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、水素原子である上記  
(1)～(3)のいずれかに記載のピラゾール誘導体ま  
たはその薬理的に許容される塩。

(5) 水酸基の保護基が、(i) アシル基であるか、ま  
たは(ii) 2つの保護基が一緒になって-CQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>(C  
H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(式中、nは0～6の整数を表し、Q<sup>1</sup>および  
Q<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換も  
しくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低  
級アルコキシまたは置換もしくは非置換のアリールを表  
す)、-PO(OH)-または-CO-を形成する上記  
(1)～(3)のいずれかに記載のピラゾール誘導体ま  
たはその薬理的に許容される塩。

【0017】(6) 水酸基の保護基がアシル基である上  
記(1)～(3)のいずれかに記載のピラゾール誘導体  
またはその薬理的に許容される塩。

(7) (i) R<sup>5</sup>がアシル基であり、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>  
が水素原子、(ii) R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が同一または異なって  
アシル基であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子、(iii) R<sup>7</sup>  
がアシル基であり、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>8</sup>が水素原子、ま  
たは(iv) R<sup>8</sup>がアシル基であり、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が  
水素原子である上記(1)～(3)のいずれかに記載の  
ピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【0018】(8) アシル基が、低級アルカノイル、低  
級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ低級アルカ  
ノイルまたは低級アルコキシ低級アルコキシカルボニルで  
ある上記(5)～(7)のいずれかに記載のピラゾール  
誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(9) 2つの保護基が一緒になって-CQ<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>(C  
H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(式中、n、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同  
義である)、-PO(OH)-または-CO-を形成す  
る上記(1)～(3)のいずれかに記載のピラゾール誘  
導体またはその薬理的に許容される塩。

【0019】(10) R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、一緒になって-C  
Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ  
前記と同義である)、-PO(OH)-または-CO-  
を形成する上記(1)～(3)のいずれかに記載のピラ  
ゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(11) Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>が、同一または異なって水素原  
子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは低級アル  
コキシである上記(5)、(9)または(10)に記載  
のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される  
塩。

【0020】(12) R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換のアリ  
ールである上記(1)～(11)のいずれかに記載のピ  
ラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(13) R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキルス  
ルフィニルアリールまたは置換もしくは非置換の低級アル  
キルスルホニルアリールである上記(1)～(11)の  
いずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理的

に許容される塩。

【0021】(14)  $R^1$  が水素原子であり、 $R^4$  が置換もしくは非置換の低級アルキルである上記(1)～(13)のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(15)  $R^4$  がトリフルオロメチルである上記(1)～(14)のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0022】(16) 上記(1)～(15)のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(17) 上記(1)～(15)のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病の治療剤。

(18) 上記(1)～(15)のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病の予防剤。

【0023】(19) 上記(1)～(15)のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病合併症の予防および/または治療剤。

(20) 上記(1)～(15)のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血糖降下剤。

【0024】(21) 上記(1)～(15)のいずれかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するSGLT阻害剤。別の観点からは、本発明は、イ) 上記医薬の製造のための、一般式(I)で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用、ロ) 糖尿病の治療方法であって、一般式(I)で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を、ヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法、ハ) 血糖値の低下方法であって、一般式(I)で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を、ヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法に関する。

【0025】以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

【0026】

【発明の実施の形態】一般式(I)の各基の定義において、

(a) 水酸基の保護基としては、例えば酸処理、加水分解、還元等の常法により容易に除去できるような慣用の水酸基の保護基[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテ

ッド(John Wiley & Sons, Inc.) (1981年)等参照]があげられる。具体的には、例えば(i)トリ低級アルキルシリル(例えば、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、トリメチルシリル等)、低級アルコキシ低級アルキル(例えば、メトキシメチル、メトキシエチル等)、トリメチルシリルエチル、ベンジルオキシメチル等、(ii)アシル基(該アシル基は、後述のアシル基と同義である)等があげられ、また(iii)2つの保護基が一緒になって、例えば $-CQ^1Q^2(CH_2)_n-$ (式中、 $n$ 、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ前記と同義である)、 $-PO(OH)-$ 、 $-COO-$ 等を形成してもよい。しかしながら、水酸基の保護基としてはこれらに限定されず、生体内へ投与後に脱保護され水酸基を与えるような機能、生体内への吸収もしくは生体内への投与が容易になるような機能、または脂溶性もしくは水溶性を上げるような機能を有するものであればいずれも好適に用いることができる。

【0027】(b) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルフィニルアリール、低級アルキルスルホニルアリール、低級アルカノイル、低級アルコキシ低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルおよび低級アルコキシ低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分としては、炭素原子数1～6個の直鎖状または分枝鎖状の、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、tert-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル等をあげることができる。

【0028】(c) 低級アルコキシ低級アルカノイルおよび低級アルコキシ低級アルコキシカルボニルのアルキレン部分は、前記の低級アルキルから水素原子を一つ除いたものと同義である。

(d) アリール、低級アルキルスルフィニルアリールおよび低級アルキルスルホニルアリールのアリール部分としては、例えば単環性または2つ以上の縮合環からなる芳香族基があげられ、具体的には、環構成炭素原子数が6～14個程度のアリールが好ましく、例えば、フェニル、ナフチルまたはインデニル等があげられる。

【0029】(e) アシル基としては、例えば低級アルカノイル[該低級アルカノイルの低級アルキル部分は前記低級アルカノイルの低級アルキル部分(b)と同義である]、低級アルコキシ低級アルカノイル[該低級アルコキシ低級アルカノイルの低級アルキル部分およびアルキレン部分はそれぞれ前記低級アルコキシ低級アルカノイルの低級アルキル部分(b)およびアルキレン部分(c)と同義である]、低級アルコキシカルボニル[該低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分は前記低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分(b)と同義である]、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル[該低級アルコキシ低級アルコキシカルボニルの低級ア



ルキル部分およびアルキレン部分は前記低級アルコキシ低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分 (b) およびアルキレン部分 (c) と同義である]、アリールカルボニル [該アリールカルボニルのアリール部分は前記アリール (d) と同義である] 等をあげることができる。また、アミノ酸から1つのカルボキシル基中の水酸基を除いた残基等もあげられる。当該アミノ酸から1つのカルボキシル基中の水酸基を除いた残基としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、セリン、サルコシン、プロリン、フェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、グリシン、トリプトファン、システイン、ヒスチジン、チロシン、バリン等の天然アミノ酸、その対掌体またはラセミ体から1つのカルボキシル基の水酸基を除いた残基等があげられる。

【0030】(f) 芳香族複素環基としては、例えば単環性または2つ以上の縮合環からなる芳香族複素環基があげられ、芳香族複素環基に含まれるヘテロ原子の種類および個数は特に限定されないが、例えば、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1または2個以上含んでもよい。より具体的には、環構成原子数が10個までの芳香族複素環基が好ましく、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル等があげられる。

【0031】(g) ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を表す。

(h) 置換アリール、パラ位置置換低級アルキルスルフィニルアリール、パラ位置置換低級アルキルスルホニルアリール、置換低級アルキルスルフィニルアリール、置換低級アルキルスルホニルアリールおよび置換芳香族複素環基の置換基としては、例えば、同一または異なって置換数1~6の、低級アルキル、置換低級アルキル (置換低級アルキルの置換基は後記置換低級アルキルの置換基と同義である)、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ (置換低級アルコキシの置換基は後記置換低級アルコキシの置換基と同義である)、低級アルキルチオ、置換低級アルキルチオ (置換低級アルキルチオの置換基は後記置換低級アルキルの置換基と同義である)、低級アルキルスルフィニル、置換低級アルキルスルフィニル (置換低級アルキルスルフィニルの置換基は後記置換低級アルキルの置換基と同義である)、低級アルキルスルホニル、置換低級アルキルスルホニル (置換低級アルキルスルホニルの置換基は後記置換低級アルキルの置換基と同義である)、低級アルカノイル、置換低級アルカノイル (置換低級アルカノイルの置換基は後記置換低級アルキ

ルの置換基と同義である)、モノもしくはジ低級アルキルアミノ (ジ低級アルキルアミノにおいて2個の低級アルキルは同一でも異なってもよい)、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ等があげられる。

【0032】ここで述べた、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルカノイルおよびモノもしくはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分は、前記低級アルキル (b) と同義であり、ハロゲンは前記ハロゲン (g) と同義である。

(i) 置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシの置換基としては、例えば、同一または異なって置換数1~3の、低級アルコキシ [該低級アルコキシの低級アルキル部分は前記低級アルコキシの低級アルキル部分 (b) と同義である]、ヒドロキシ、ハロゲン [該ハロゲンは前記ハロゲン (g) と同義である]、低級アルコキシカルボニル [該低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分は前記低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分 (b) と同義である] 等をあげることができる。

【0033】また一般式 (I) において、R<sup>1</sup>の置換位置は特に限定されることなく、環上の任意の窒素原子上に置換可能である。化合物 (I) の薬理学的に許容される塩には、無機酸塩、有機酸塩等の酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩等の塩基付加塩、アミノ酸付加塩等が含まれる。薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩をあげることができる。薬理学的に許容される金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩、亜鉛塩等をあげることができ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えば、モルホリン、ピペリジン等の付加塩等をあげることができる。薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えば、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩等をあげることができる。

【0034】化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、水和物または溶媒和物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。溶媒和物を形成する溶媒の種類は薬理学的に許容されるものであれば特に限定されないが、例えば、エタノール、アセトン等を用いることができる。化合物 (I) は5個以上の不斉炭素を有するが、純粋な形態の光学異性体もしくはジアステレオ異性体、これら異性体の任意の混合物、またはラセミ体等、いずれも本発明に包含される。また、化合物 (I) に互変異性体が存在しうる場合には、いず

れの互変異性体であってもよく、すべての可能な異性体およびそれらの混合物が本発明に包含される。

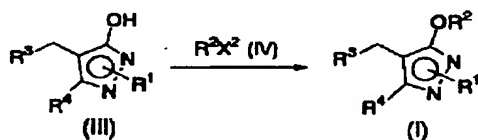
【0035】次に化合物(I)の製造法について説明する。なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施する上で不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等の手段〔例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.) (1981年)等参照〕を用いることにより容易に製造を実施することができる。また、本明細書に具体的に示された製造方法に従い、または試薬もしくは反応原料を適宜変更し、また必要に応じてそれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることにより当業者は化合物(I)をいずれも製造できる。

【0036】化合物(I)の製造法:

製造法1: 化合物(I)は、以下の工程に従い製造することができる。

【0037】

【化13】



【0038】〈式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義であり、 $X^2$ は脱離基を表す。脱離基としては、例えばハロゲン〔該ハロゲンは前記ハロゲン(g)と同義である〕、フェニルスルホニルオキシ、置換フェニルスルホニルオキシ〔該置換フェニルスルホニルオキシの置換基としては、例えば同一または異なって置換数1〜3の、低級アルキル〔該低級アルキルは前記低級アルキル(b)と同義である〕等が挙げられる〕、低級アルキルスルホニルオキシ〔該低級アルキルスルホニルオキシの低級アルキル部分は前記低級アルキル(b)と同義である〕、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等が挙げられる〉

化合物(I)は、化合物(III)を必要ならば塩基等の存在下、化合物(IV)と溶媒中で反応させることにより得ることができる。

【0039】塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミン、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等があげられ、該塩基は化合物(III)に対して1〜10当量、好ましくは2〜5当量用いられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエ

タン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン、N, N'-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

【0040】化合物(IV)は、化合物(III)に対して1〜5当量、好ましくは2〜3当量用いられ、反応は0〜60℃の間の温度で行われ、1時間〜3日間で終了する。なお、原料化合物(III)は、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、第39巻、第3920頁(1996年)に記載の方法またはそれに準じて得ることができる。

【0041】また、上記製造法1によって得られた化合物(I)の一部については、これを合成中間体として以下の製造法により、新たな化合物(I)へ導くこともできる。

製造法2: 化合物(I)のうち、 $R^1$ が置換もしくは非置換の低級アルキルである化合物(Ib)は、 $R^1$ が水素原子である化合物(Ia)から以下の工程に従い製造することができる。

【0042】

【化14】



【0043】〈式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義であり、 $X^1$ は前記 $X^2$ と同義であり、 $R^{1b}$ は $R^1$ の定義のうち置換もしくは非置換の低級アルキルを表す〉

化合物(Ib)は、化合物(Ia)を必要ならば塩基等の存在下、化合物(V)と溶媒中で反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミン、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等があげられ、該塩基は化合物(Ia)に対して1〜10当量、好ましくは2〜5当量用いられる。

【0044】溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン、N, N'-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

【0045】化合物(V)は、化合物(Ia)に対して1〜5当量、好ましくは2〜3当量用いられ、反応は0

～60℃の間の温度で行われ、1時間～3日間で終了する。なお、化合物(Ia)は、前述の製造法1もしくは後述の製造法3に記載の方法またはそれらに準じて得ることができる。

製造法3：化合物(I)のうち、化合物(Ia)は、R<sup>1</sup>がメトキシメチルである化合物(Ic)から以下の工程に従い製造することができる。

【0046】

【化15】



【0047】(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>10</sup>はメトキシメチルを表す)

化合物(Ia)は、化合物(Ic)を、1～10当量、好ましくは2～5当量の例えばトリフルオロ酢酸、三フ

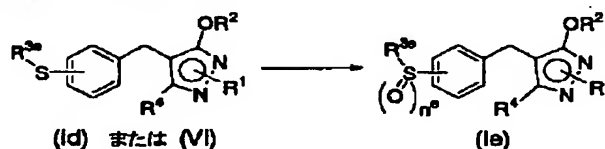
ッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化水素水溶液等の酸存在下、適当な溶媒中で処理することにより得ることができる。

【0048】溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル、無水酢酸等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。反応は、0～60℃の間の温度で行われ、1時間～3日間で終了する。なお、化合物(Ic)は、前述の製造法1もしくは製造法2に記載の方法またはそれらに準じて得ることができる。

製造法4：化合物(I)のうち、R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニルアールまたは置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルアールである化合物(Ie)は、対応するR<sup>3</sup>が低級アルキルチオアールである化合物(Id)または化合物(VI)から以下の工程に従い製造することができる。

【0049】

【化16】



【0050】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同義であり、R<sup>30</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル〔該低級アルキルは前記低級アルキル(b)と同義であり、置換低級アルキルの置換基は前記置換低級アルキルの置換基(i)と同義である〕を表し、n<sup>0</sup>は1または2を表す)

化合物(Ie)は、化合物(Id)または化合物(VI)を溶媒中、酸化剤で処理することにより得ることができる。

【0051】酸化剤としては、例えばモノパー硫酸エステル化合物、メタクロ過安息香酸(MCPBA)、過酸化水素水等があげられ、該酸化剤は化合物(Id)または化合物(VI)に対して0.5～10当量、好ましくは0.7～5当量用いられる。溶媒としては、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、水等があげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

【0052】反応は、0℃から室温の間の温度で行われ、1～12時間で終了する。なお、化合物(Id)または化合物(VI)は、前述の製造法1、製造法2もしくは製造法3に記載の方法またはそれらに準じて得ることができる。

製造法5：R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のいずれかが水酸基の保護基である化合物(I f)の脱保護、またはR<sup>5</sup>、

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のいずれかが水素原子である化合物(I g)への保護基の導入は、例えばプロテクトィブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.) (1981年)等に記載の方法またはそれらに準じて行うことができる。

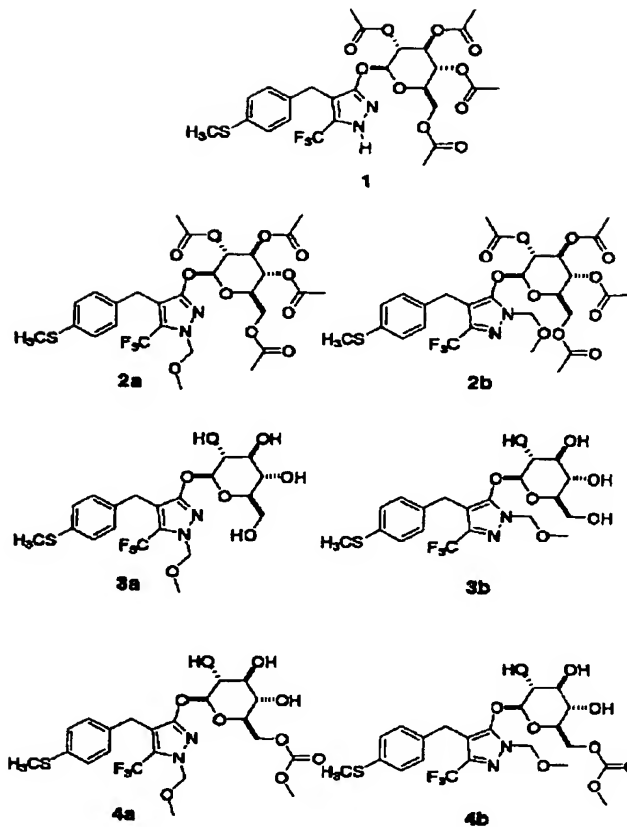
【0053】上記の製造法において得られる中間体化合物および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製方法、例えば中和、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等の手段により単離・精製することができる。また、中間体化合物は、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。化合物(I)の塩を製造する場合には、遊離形態の化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁させた後、適宜の酸または塩基を加えて塩を形成させ、必要に応じて分離・精製すればよい。塩の形態で得られた目的物質を遊離形態の化合物(I)に変換した後、所望の塩に変換することも可能である。

【0054】上記の製造法によって得られる化合物(I)の具体例を第1表に示す。

【0055】

【表1】

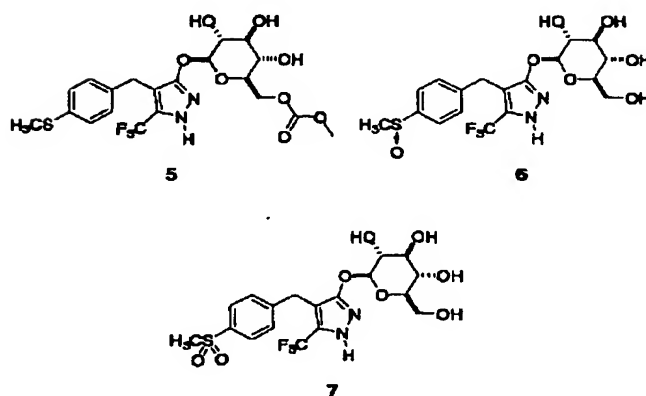
第1表



【0056】

【表2】

第1表 続き



【0057】次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1：SGLT阻害活性

ブタ近位尿管上皮細胞株LC-PK<sub>1</sub>を35mm培養ディッシュに4×10<sup>5</sup> cells/dish/2mL

で播種し、完全に集密になったものを使用した。培養上清を吸引して、37℃の反応緩衝液[140mmol/L NaCl、2mmol/L KCl、1mmol/L CaCl<sub>2</sub>、1mmol/L MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O、10mmol/L N-(2-ヒドロキエチル)ピペ

ラジーン-N'-2-エタンスルホン酸（ヘベス、ナカライテスク製、以下HEPESと略す）、5mmol/L トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス、以下Trisと略す）、pH7.3] 2mLで1回洗浄後、新たに37℃の反応緩衝液2mLを添加して、10～15分間、前培養した。0.05mmol/L  $\alpha$ -メチル-D-グルコシド（以下AMGと略す）、7.4 kBq [ $^{14}$ C] AMG（アマーシャム製、USA）および薬物を溶解したジメチルスルホキシド（以下DMSOと略す）2.5 $\mu$ L（最終濃度1nmol/L～10 $\mu$ mol/L）を含む反応緩衝液0.5mLを添加し、30分間培養した。上清を吸引し、氷冷したリン酸緩衝液（ICN製、以下PBSと略す）3mLで2回洗浄して取り込みを停止させ、1mol/L NaOH1mLを添加して30分間室温で静置して、細胞を融解した（細胞融解液）。細胞融解液に、1mol/L HCl1mLを添加して中和後、この中和液1mLにULTIMA GOLD（Packard、Netherlands）8mLを添加して、液体シンチレーションカウンター（LS6500、Beckman、USA）にて放射活性を測定した。なお、Na<sup>+</sup>非存在下におけるAMGの取り込み量（Blank）を測定するときは、Na<sup>+</sup>をコリン（以下choline）に置き換えた反応緩衝

$$\text{阻害率(\%)} = [1 - (\text{SAM} - \text{BLANK}) / (\text{CONT} - \text{BLANK})] \times 100$$

【0061】SAM：薬物添加時におけるAMGの取り込み量

CONT：薬物無添加（DMSOのみ添加）時におけるAMGの取り込み量

BLANK：Na<sup>+</sup>非存在下におけるAMGの取り込み量

結果を第2表に示す。

【0062】

【表3】

第2表

化合物	SGLT 阻害活性 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ mol/L)
6	0.0466
7	0.156
WAY-123783	>100

【0063】第2表により本発明化合物は比較対照として用いたWAY-123783よりもSGLT阻害活性が強いことが示された。

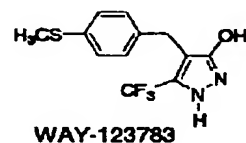
試験例2：GLUT1阻害活性

ヒト血液を遠心（300 $\times$ g、10分、4℃）して赤血球を沈降させ、血漿および白血球層を除去した。10倍量の生理食塩液を加えて穏やかに混合し、再び遠心分離し上清を除去した。この洗浄操作を3回行った後、ヘマトクリットが20%になるように生理食塩液で希釈し

液（140mmol/L choline chloride、2mmol/L KCl、1mmol/L CaCl<sub>2</sub>、1mmol/L MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O、10mmol/L HEPES、5mmol/L Tris、pH7.3）を使用した。また、比較対照薬としてWAY-123783 [ジャーナル・オブ・メディカル・ケミストリー（J. Med. Chem.）、第39巻、第3920頁（1996年）]を用いて試験を行った。

【0058】

【化17】



【0059】SGLT阻害活性は、培養ディッシュあたりのAMG取り込み量（nmol/dish）を指標にして測定し、阻害率は以下の式で算出した。またAMGの取り込みを50%阻害する濃度（IC<sub>50</sub>）はProbit法（logistic model）で算出した。

【0060】

【数1】

た。

【0064】赤血球希釈液100 $\mu$ Lを2mLチューブに分注し、氷水下数十分静置した。18.5kBq D-[6- $^3$ H] グルコース（アマーシャム製、USA）、3mmol/L D-グルコース（関東化学）および薬物を溶解したDMSO0.2 $\mu$ L（最終濃度1nmol/L～10 $\mu$ mol/L）を含むPBS100 $\mu$ Lを加え混合した。20秒間氷水中でインキュベーションした後、500 $\mu$ mol/Lフロレチン（シグマ、USA）と100 $\mu$ mol/LサイトカラシンB（シグマ、USA）を含む、氷冷したPBS900 $\mu$ Lを加えて反応を停止させた。分離剤としてフタル酸n-ジブチル500 $\mu$ Lを加え、遠心（10000 $\times$ g、1分）して血球を沈降させ水層を吸引した。フタル酸n-ジブチル層を乱さないように水1.5mLを加えてチューブの壁を洗浄後、水層およびフタル酸n-ジブチル層を吸引した。分離した血球に1v/v% TritonX-100（トリトン系界面活性剤、米山薬品工業）を100 $\mu$ L添加してよく混合し全量をバイアルに移した。さらに1v/v% TritonX-100 100 $\mu$ Lでチューブをすすぎ全量をバイアルに移した。Soluen-350（Packard、Netherlands）とエタノールの混合液（混合比1:2）500 $\mu$ Lを添加して固形物（血球の膜）がなくなるまで混合し、30%過酸化水素水500 $\mu$ Lを加えて漂白した。酢酸50mLを添加して中和し、ULTIMA GOLD 1

0 mLを加えて液体シンチレーションカウンター (LS 6500、Beckman、USA) にて放射活性を測定した。また、比較対照薬としてWAY-123783を用いて試験を行った。

【0065】GLUT1活性は、アッセイチューブあたりの赤血球におけるグルコース取り込み量 (nmol/

$$\text{阻害率(\%)} = [1 - (\text{SAM} - \text{S. BLANK}) / (\text{CONT} - \text{S. BLANK})] \times 100$$

【0067】SAM: 薬物添加時におけるグルコースの取り込み量

CONT: 薬物無添加 (DMSOのみ添加) 時におけるグルコースの取り込み量

S. BLANK: 反応停止液を加えた後、薬物を加えたときのグルコース取り込み量

C. BLANK: 反応停止液を加えた後、溶媒を加えたときのグルコース取り込み量

結果を第3表に示す。

【0068】

【表4】

第3表

化合物	GLUT1 阻害活性 IC <sub>50</sub> (μmol/L)
6	>10
7	>10
WAY-123783	>10

【0069】第3表により本発明化合物は、顕著なGLUT1阻害作用がないことが示された。

試験例3: ラットの静脈投与における尿中グルコース排泄試験

SLC SD雄性ラットをベントバルビタール・ナトリウム (ネプタール注射液、大日本製薬、大阪) (50 mg/kg, i. p.) で麻酔した後に開腹し、膀胱頂部より膀胱内に採尿用のチューブ (PE-50、Nippon Becton Dickinson、東京) を挿入した。尿の流量が安定したところで以下の手法で調製した薬物溶液を0.1 mL/100 g体重の容量で大腸静脈より投与し、投薬後2時間尿を採取した。尿中のグルコース濃度は、片山化学工業 (株) のAU500/550専用グルコース測定用試薬を用いて測定した。また、比較対照薬としてVehicle [下記薬物溶液の調製法に記載の10w/v%ポリエチレングリコール#400 (PEG-400、関東化学、東京) のみ] を用いて試験を行った。

【0070】薬物溶液の調製: 薬物を10w/v%ポリエチレングリコール#400を含む生理食塩液に溶解して調製した。結果を第4表に示す。

【0071】

【表5】

tube) を指標にして測定した。阻害率は以下の式で算出した。またグルコースの取り込みを50%阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>) はProbit法 (logistic model) で算出した。

【0066】

【数2】

第4表

化合物	投薬量 (mg/kg)	尿中グルコース排泄量 (μg/2時間)
Vehicle	0	502 ± 61
6	0.3	11172 ± 1376
6	1	62077 ± 10456
7	0.3	889 ± 251
7	1	11695 ± 370

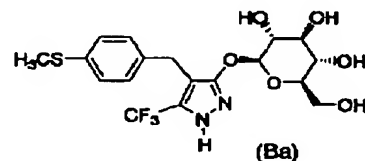
【0072】第4表から明らかなように、本発明化合物はラットの静脈投与において顕著な尿糖排泄促進作用を示した。

試験例4: ラットの経口投与における尿中グルコース排泄試験

SLC SD雄性ラットに以下の手法で調製した薬物懸濁液を1.0 mL/100 g体重の容量で経口投与し、代謝ケージに入れ、投薬後6時間尿を採取した。なお、実験は自由飲水下で行い、尿中のグルコース濃度は、片山化学工業 (株) のAU500/550専用グルコース測定用試薬を用いて測定した。また、比較対照薬としてVehicle [下記薬物懸濁液の調製法に記載の0.5%メチルセルロース400cP (methyl cellulose、和光純薬製) のみ]、WAY-123783およびWO01/16147記載の化合物 (Ba) を用いて試験を行った。

【0073】

【化18】



【0074】薬物懸濁液の調製: 薬物を0.5%メチルセルロース400cPに懸濁して調製した。結果を第5表に示す。

【0075】

【表6】

第5表

化合物	投薬量 (mg/kg)	尿中グルコース排泄量 (mg/kg/6時間)
Vehicle	0	1.2 ± 0.3
5	30	501.9 ± 45.8
WAY-123783	100	1.7 ± 0.1
WAY-123783	300	3.0 ± 0.3
Ba	30	5.6 ± 2.6

【0076】第5表から明らかなように、本発明化合物は比較対照として用いたWAY-123783および化合物(Ba)よりも、ラットの経口投与において顕著な尿糖排泄促進作用を示した。医薬の有効成分としては、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物およびそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる1種または2種以上の物質を用いることができる。上記物質は単独で投与することも可能であるが、通常は、有効成分である上記の物質と1種または2種以上の製剤用添加物を含む医薬組成物の形態で提供されることが望ましい。これらの医薬は、ヒトおよびそれ以外の哺乳類動物に投与することができる。

【0077】医薬組成物の形態は特に限定されず、経口投与または非経口投与用の製剤形態の中から治療や予防の目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能である。経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤等をあげることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤等をあげることができるが、これらに限定されることはない。

【0078】経口投与に適当な液体製剤、例えば、シロップ剤等は、水、蔗糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を用いて製造することができる。また、錠剤、散剤、顆粒剤等の固体製剤の製造には、例えば、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニット等の賦形剤、でんぷん、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いることができる。

【0079】非経口投与に適当な注射用製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解または懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体等を用いて溶液を調製することができる。これらの非経口投与用製剤に

は、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選ばれる1種または2種以上の補助成分を添加することもできる。

【0080】化合物(I)の投与量および投与回数は、疾患の種類や重篤度、投与形態、患者の年齢や体重等の条件、合併症の有無等の種々の要因により適宜増減することが望ましいが、一般的には、成人1日当たり1~1000mg/kgを3~4回に分けて投与することが好ましい。化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、医薬の有効成分として有用であるが、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩の用途はこの特定の用途に限定されることはない。

## 【0081】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

実施例1: 4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-O-テトラアセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール(化合物1)

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、第39巻、3920頁(1996年)に記載の方法で得られる1,2-ジヒドロ-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-3H-ピラゾール-3-オン(4.00g, 13.9mmol)と2,3,4,6-O-テトラアセチル-β-D-グルコピラノシルプロミド(14.78g, 36.1mmol)のアセトニトリル(300mL)溶液に炭酸カリウム(9.69g, 70.1mmol)を加え室温下3日間攪拌した。反応液の容量が1/2になるまでアセトニトリルを留去した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=10:1)で精製し標記化合物(4.95g, 58%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.91 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.19 (dd, 1H, J=12.4, 2.2 Hz), 4.27 (dd, 1H, J=12.4, 4.3 Hz), 5.15-5.29 (m, 3H), 5.40 (m, 1H), 7.08 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.4 Hz)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 1755, 1714, 1495, 1437, 1367, 1228, 1134

TOF-MS: m/z 618 (M<sup>+</sup>)

【0082】実施例2: 1-メトキシメチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-(2,3,4,6-O-テトラアセチル-β-D-グルコピラ

ノシルオキシ) - 5-トリフルオロメチルピラゾール (化合物2a) と 1-メトキシメチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-(2,3,4,6-O-テトラアセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-トリフルオロメチルピラゾール (化合物2b)

実施例1で得られた化合物1 (4.84 g, 7.83 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液にクロロメチルメチルエーテル (1.20 mL, 15.8 mmol) およびトリエチルアミン (2.20 mL, 15.8 mmol) を加え、室温下2時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: アセトン = 10:1) で精製し、標記化合物 (2.82 g, 54%) を化合物2a、化合物2bの混合物 (混合比 化合物2a: 化合物2b = 65:35) として得た。

化合物2a:

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.89-2.17 (m, 12H), 2.44 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.39-3.74 (m, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.86-4.26 (m, 2H), 4.87-5.68 (m, 6H), 7.02-7.20 (m, 4H)

化合物2b:

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.89-2.17 (m, 12H), 2.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.39-3.74 (m, 1H), 3.75 (brs, 2H), 3.86-4.26 (m, 2H), 4.87-5.68 (m, 6H), 7.02-7.20 (m, 4H)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 1754, 1585, 1494, 1440, 1403, 1317, 1269, 1168

TOF-MS: m/z 647 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>)

【0083】実施例3: 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-メトキシメチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチルピラゾール (化合物3a) と 5-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-メトキシメチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-トリフルオロメチルピラゾール (化合物3b)

実施例2で得られた化合物2a、化合物2bの混合物 (2.03 g, 3.07 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (2.68 g, 13.9 mmol) を加え、室温下1時間攪拌した。反応液の容量が1/2になるまでメタノールを留去し、2mol/L HCl水溶液を加えて液性を酸性にした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20:1) で精製し、標記化合物 (白色固体 1.

13 g, 73%) を化合物3a、化合物3bの混合物 (混合比 化合物3a: 化合物3b = 65:35) として得た。

化合物3a:

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.38 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.51-3.67 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 3H), 3.98-4.92 (br, 3H), 5.22-5.41 (m, 3H), 7.00-7.12 (m, 4H)

化合物3b:

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.39 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.51-3.67 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.98-4.92 (br, 3H), 5.22-5.41 (m, 3H), 7.00-7.12 (m, 4H)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 1508, 1491, 1457, 1130, 1097, 1066

TOF-MS: m/z 494 (M<sup>+</sup>)

【0084】実施例4: 3-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-メトキシメチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチルピラゾール (化合物4a) と 5-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-メトキシメチル-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-3-トリフルオロメチルピラゾール (化合物4b)

実施例3で得られた化合物3a、化合物3bの混合物 (846 mg, 1.71 mmol) の2,4,6-トリジン (9 mL) 溶液に、クロロギ酸メチル (0.20 mL, 2.59 mmol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液を加え、-40℃で1時間、さらに室温下、2時間攪拌した。反応溶液に2mol/L HCl水溶液を加えて液性を酸性にした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20:1) で精製し標記化合物 (750 mg, 79%) を、化合物4a、化合物4bの混合物 (混合比 化合物4a: 化合物4b = 65:35) として得た。

化合物4a:

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.42-3.68 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (brs, 2H), 4.18-4.62 (m, 2H), 5.23-5.64 (m, 3H), 7.01-7.19 (m, 4H)

化合物4b:

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.42-3.68 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.93 (brs, 2H), 4.18-4.62 (m, 2H), 5.23-5.64 (m, 3H), 7.01-7.19 (m, 4H)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1490, 1441, 1392, 1302, 1275, 1172, 1124



TOF-MS:  $m/z$  551 ( $M^+ - H$ )

【0085】実施例5: 3-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール(化合物5)

実施例4で得られた化合物4a、化合物4bの混合物(750mg, 1.36mmol)にトリフルオロ酢酸(9mL)および水(1.0mL)を加え、室温下、2日間攪拌した。反応液を水(50mL)に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(310mg, 45%)を得た。

融点: 102.5~103.5°C(メタノール-水)

$^1H$ -NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.42 (s, 3H), 3.23-3.52 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 3.72 (brs, 2H), 4.16 (d, 1H,  $J = 11.2, 5.6$  Hz), 4.34 (brd, 1H,  $J = 11.5$  Hz), 5.21 (br, 1H), 5.31 (brd, 1H,  $J = 5.0$  Hz), 5.50 (br, 1H), 7.02-7.19 (m, 4H)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1734, 1637, 1490, 1442, 1319, 1274, 1136, 1066

TOF-MS:  $m/z$  508 ( $M^+$ )

【0086】実施例6: 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メチルスルフィニルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール(化合物6)

参考例1で得られた化合物(Ba)(22mg, 0.05mmol)のメタノール(1mL)溶液にMCPBA(7mg, 0.04mmol)を加え、室温下、4時間攪拌した。反応溶液から、減圧下メタノールを留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、標記化合物(5mg, 20%)を得た。

$^1H$ -NMR (270 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 2.76 (s, 3H), 3.29-3.36 (m, 3H), 3.68 (brd, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 3.85 (brd, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 3.97 (brs, 2H), 4.58 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 7.46 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz)

TOF-MS:  $m/z$  465 ( $M^+ - 1$ )

【0087】実施例7: 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メチルスルホニルフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール(化合物7)

参考例1で得られた化合物(Ba)(22mg, 0.0

5mmol)のメタノール(2mL)溶液に、MCPBA(28mg, 0.16mmol)を加え、室温下、2時間攪拌した。反応溶液から、減圧下メタノールを留去した後、残渣に水とメタノールを加え、析出する結晶を除去した。母液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、標記化合物(6mg, 26%)を得た。

$^1H$ -NMR (270 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 3.08 (s, 3H), 3.29-3.40 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H,  $J = 11.9, 3.8$  Hz), 3.85 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.00 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.48 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.82 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz)

TOF-MS:  $m/z$  481 ( $M^+ - 1$ )

【0088】参考例1: 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-メチルチオフェニル)メチル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール[化合物(Ba)]

実施例1で得られた化合物1(908mg, 1.48mmol)のエタノール(15mL)溶液に、50%炭酸カリウム水溶液(2mL)を加え、室温下、1時間攪拌した。反応液の容量が1/2になるまで濃縮し、2mol/L HCl水溶液を加えて液性を酸性にした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(45.7mg, 7%)を白色固体として得た。

融点: 107.0~108.5°C(クロロホルム-ジエチルエーテル)

$^1H$ -NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.48 (s, 3H), 3.03-3.30 (m, 6H), 3.46 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.73 (brs, 2H), 4.53 (br, 1H), 5.01 (br, 1H), 5.10 (br, 1H), 7.09-7.16 (m, 4H), 13.3 (br, 1H)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1497, 1460, 1331, 1257, 1126, 1084, 1051

TOF-MS:  $m/z$  449 ( $M^+ - H$ )

元素分析:  $C_{18}H_{21}F_3N_2O_6S \cdot 0.8H_2O$ として

計算値(%): C, 46.51; H, 4.90; N, 6.03

実測値(%): C, 46.57; H, 4.99; N, 5.75

【0089】

【発明の効果】本発明により、血糖降下作用を有し糖尿病予防および/または治療剤として有用なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 日下 英昭  
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵  
工業株式会社医薬総合研究所内  
(72)発明者 竹下 健一  
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵  
工業株式会社医薬総合研究所内  
(72)発明者 松本 佳子  
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵  
工業株式会社医薬総合研究所内

(72)発明者 阿部 真之  
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵  
工業株式会社医薬総合研究所内  
(72)発明者 太田 義久  
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵  
工業株式会社医薬総合研究所内  
(72)発明者 野本 裕二  
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵  
工業株式会社医薬総合研究所内

F ターム(参考) 4C057 AA17 BB02 DD02 KK01  
4C086 AA01 AA02 AA03 EA11 MA01  
MA04 NA14 ZC35 ZC41